

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **57134414 A**

(43) Date of publication of application: 19.08.82

(51) Int. Cl.

A61K 9/28(21) Application number: **56018922**(22) Date of filing: **13.02.81**(71) Applicant: **NIKKEN KAGAKU KK**(72) Inventor: **FUJITA YUKIMASA
OGAWA KEIZABURO
ODA TSUNERO****(54) PREPARATION OF SUGAR-COATED TABLET****(57) Abstract:**

PURPOSE: To obtain a very stable sugar-coated tablet without causing the delay of the disintegration or coloring, with time, by coating a drug with a syrup containing a specific high polymeric dextrin as a binder for the syrup.

CONSTITUTION: A drug is coated with a syrup containing a high polymeric dextrin, obtained by hydrolyzing a way

starch, and having an average molecular weight of 100,000W200,000 and a branch content $\leq 50\%$ to give a stable sugar-coated tablet. The amount of the high polymeric dextrin to be used is 0.1W 10wt%, preferably 0.5W5wt%, based on the syrup. The tablet is much stabler than the conventional sugar-coated tablet containing gelatin or gum arabic which is the conventional binder.

COPYRIGHT: (C)1982,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—134414

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 9/28

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

⑭ 公開 昭和57年(1982)8月19日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑮ 糖衣錠の製造方法

川越市新宿町5—13—36

⑯ 特 願 昭56—18922

⑰ 発 明 者 小田恒郎

⑱ 出 願 昭56(1981)2月13日

秋川市下代継128

⑲ 発 明 者 藤田幸正

⑳ 出 願 人 日研化学株式会社

春日部市上蛭田107—1

東京都中央区築地五丁目4番14号

㉑ 発 明 者 小川恵三郎

明 細 書

1. 発明の名称

糖衣錠の製造方法

2. 特許請求の範囲

糖衣錠を製造するに際し、ワキシ—澱粉を加水分解して得られる、平均分子量10万～200万、分枝含有率50%以下の高分子デキストリンを含むシロップを用いて糖衣を施すことを特徴とする糖衣錠の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、崩壊の遅延及び着色の起こらない糖衣錠の製造方法に関する。

従来、糖衣錠を製造する際に使用するシロップには、糖衣層の強度を高めたり、裸錠と糖衣層間の結合力を強めるために、ゼラチン、アラビアゴム等の結合剤が添加使用されている。しかしながら、これら公知の結合剤を用いて製造された糖衣錠は、経時的変化によつて崩壊の遅延や着色を起すので必ずしも満足のできるものではない。

本発明者らは、経時的に崩壊の遅延や着色の起

こらない良質の糖衣錠を製造すべく種々研究した結果、シロップの結合剤として本発明の先願（特願昭54—127358号、特願昭55—121029号）に係る新規な高分子デキストリンを用いることによりその目的が達成されることを見出した。

本発明は上記の如き知見により完成されたもので、糖衣錠を製造するに際し、ワキシ—澱粉を加水分解して得られる平均分子量10万～200万、分枝含有率50%以下の高分子デキストリンを結合剤として含むシロップを用いて糖衣を施すことよりなる糖衣錠の製造方法である。

本発明において使用される高分子デキストリンは新規な物質であり、以下に述べるような方法により製造される。

即ち、ワキシ—澱粉にα—アミラーゼを作用させて、その加水分解物（液化物）の溶液の粘度が濃度20 w/w %に於いて15～350 cps（25°Cに於いて、B型粘度計を使用して測定した値、以下特に説明のない限り同一条件により測定した値とする）を示すようになるまで加水分解（液化）

表-1

を行う。ついで、上記により得られた加水分解物（糖化物）に β -アミラーゼを作用させて、その加水分解物（糖化物）中に含まれる高分子分解物（単〜オリゴ糖類以外の成分）の「分枝含有率」が50%以下になるまで加水分解（糖化）し、所望により当該糖化液から自他公知の方法により高分子区分を分離採取することにより得ることができる。ここに「分枝含有率」とは「 β -アミラーゼ手による分解可能分枝含有率」を略称したものであつて、試料（例えばデキストリン）に β -アミラーゼを限界まで作用させたときに生成するマルトースの重量を試料全重量で除し100倍した値である。

以上の如き方法で製造される高分子デキストリン（精製品）は、下記表-1に示す様な理化学的性質を有している。

外 観 等	無味、無臭、白色粉末	
平均分子量 ※1	$10 \times 10^4 \sim 200 \times 10^4$	
ヨード呈色 ※2	赤紫色	
旋 光 度 ※3	+190 \sim +192	
赤 外 吸 収 スペクトル ※4	760 cm^{-1} (α -1,4-グルカン) 840 cm^{-1} (α -D-グリコピラノース) 930 cm^{-1} (α -1,4-グルカン)	
平衡水分量 ※5	相対湿度 60% 75%	水分含有率 11.1 \sim 12.6% 13.8 \sim 14.6%
粘 度 ※6	平均分子量 20×10^4 72×10^4 120×10^4 152×10^4	粘度 28 cps 85 cps 140 cps 175 cps
溶 解 性	冷水可溶	

注) ※1: 光散乱法

(参考文献) ジャーナル・オブ・コロイド・アンド・インターフェース・サイエンス (Journal of Colloid and Interface Science) vol 43 №1 (1973)

※2: 試料溶液中へヨードヨウ化カリ (I-KI) 溶液添加、肉眼判定

※3: 日本薬局方 (第9改正) 一般試験法 20、旋光度測定法による。

※4: 日本薬局方 (第9改正) 一般試験法 19、赤外線吸収スペクトル測定法による。(KBr法)

※5: 25°Cで各相対湿度雰囲気中で3週間保存した後の水分含有率。

※6: 各平均分子量を有する糖類加水分解物の20w/w%水溶液を、25°CでB型粘度計を用いて測定

また、本発明において使用される高分子デキストリンについては、精製品の分枝含有率が50%以下のものでは如何なる分枝含有率のもので使用することが可能であるが、分枝含有率の低いものほど製造コストが高くなる反面、それに見

合う効果も特に認められないので、実際の使用においては分枝含有率の高いもの、即ち、分枝含有率25 \sim 50%のものを用いるのがコスト上有利である。更に、これらの高分子デキストリンは、製造段階で生ずる主としてマルトースからなる低分子区分が共存されていても、シロップの結合剤としてほとんど影響を受けないため、通常、低分子区分の含まれている粗製品のまま用いられる。

本発明で結合剤として使用される高分子デキストリンは、糖衣工程中であればいかなる工程で使用してもよいが、通常、糖衣を保護コーティングした後の下がけの工程で用いられる。

高分子デキストリンの使用量は、従来、シロップに用いられている結合剤とほぼ同量、即ち、シロップ中にしめる高分子デキストリンの割合が0.1 \sim 10重量%、好ましくは0.5 \sim 5重量%になるようにして用いられる。

本発明における糖衣がけは、通常の方法に従って行われる。以下に本発明の糖衣がけの好ましい方法を一例として示す。まず、ヒドロキシプロピ

ルメタルセルローズ、ヒドロキシプロピルセルローズ、セラック等を用いて糖衣錠に保護コーティングをする。次いで、結合剤として前述の高分子デキストリンを含み、その他に、タルク、沈降炭酸カルシウム等を含有するシロップで下掛けを行う。更に、準シロップを用いて上掛けを行う。最後に、ミツロウ、カルナウバロウ等で艶出しを行う。以上の如き方法によりきれいな糖衣錠が得られる。

本発明で得られる糖衣錠は、経時的に崩壊の遅延や着色が起こらないため、従来法で得た糖衣錠に比べて極めて安定である。

以下に、本発明で得られた糖衣錠の50°C、15日後及び50°C、30日後における経時的な外観、崩壊性の変化について、従来法で得られた糖衣錠と比較した試験結果を示す。

試験は各項目につき以下の通り行つた。

外観：肉眼にてひび割れ等の形状変化と着色（変色等の変色）を観察し、着色については、その判定を以下の通り行う。

—：着色の全く認められないもの。

±：着色の有無の疑わしいもの。

＋：わずかに着色の認められるもの。

＋＋：着色の認められるもの

崩壊性：周知一般試験法の崩壊試験法、白糖法又はそのほかの適当な物質で剥皮を施した項により試験する。

試料としては、実施例1及び実施例2で得た糖衣錠並びに参考例1で得た粗製高分子デキストリン粉末1.5部の代りにゼラチン0.5部及びアラビアゴム1部を用いる以外は実施例1と同様にして製造した従来の糖衣錠を使用した。結果を表-2に示す。

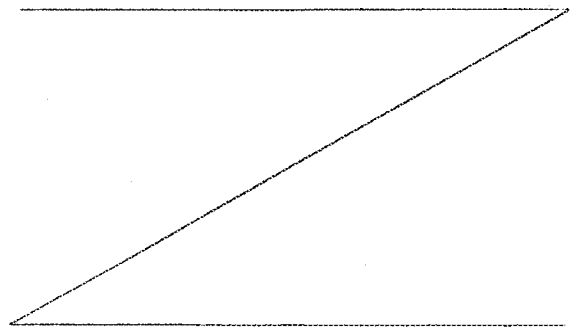


表-2

試料	試験項目	外 観		崩 壊 性 崩壊時間(分)
		ひび割れ等	着 色	
実施例1の 糖衣錠	製造直後	艶のある白色 糖衣錠	— (白色)	3
	50°C, 15日後	変化なし	—	2
	50°C, 30日後	変化なし	±	3
実施例2の 糖衣錠	製造直後	艶のある白色 糖衣錠	— (白色)	3
	50°C, 15日後	変化なし	—	3
	50°C, 30日後	変化なし	±	3
従 来 の 糖衣錠	製造直後	艶のある白色 糖衣錠	— (白色)	4
	50°C, 15日後	変化なし	+	8
	50°C, 30日後	変化なし	++	9

表-2から明らかな如く、従来の糖衣錠は50°C、30日の条件下で着色や崩壊の遅延が認められるのに対し、本発明で得られた糖衣錠は、これらの変化がほとんど認められない。したがって、本発明で得られる糖衣錠は従来の糖衣錠に比べて極めて安定である。

以下に本発明の参考例及び実施例を示す。

参考例1

ワキシコーンスターチ40kgを水60ℓに攪拌懸濁し、ローアミラーゼ（ネオスピターゼPK）14.4gを添加した後、PHを5.1に調整した。この懸濁液をあらかじめ95°Cに加熱した熱水100ℓ中へ激しく攪拌しながら加え、90°C迄18分間で昇温した後更に98〜100°Cで20分間加熱した。この反応終了時の溶液の粘度（25°CにてB型粘度計を用いて測定した値）は100cpsであつた。引続きこの反応液を65°C迄冷却し、更にターアミラーゼ（ターアミラーゼ#1500）11.4gを加え、65〜70°Cで90分間加水分解反応を行つた。反応終了後、再び反応液を95〜100°Cで10分間加熱し、酵素を失活させ、その後氷冷する。この反応終了時の溶液の粘度（同上）は101cpsであつた。

この糖化液に水100ℓを加えて65°Cに冷却した後、粉末活性炭380gを添加して65°Cで30分間攪拌しながら脱色を行つた。脱色後25°C迄冷

却し通過した後イオン交換樹脂 (8K1B:8A20 AP=1:2) を用いて脱塩を行つた。精製水溶液を濃縮、乾燥して粗製高分子デキストリン粉末 30.0kgを得た。この粉末には 81.7% の高分子デキストリンと 12.3% のマルトースが含有されており、高分子デキストリンの平均分子量は $10^5 \times 10^4$ であり分枝含有率は 50% であつた。

参考例 2

α-アミラーゼの添加量を 21.6g にし、β-アミラーゼの添加量を 12.0g にし、イオン交換樹脂として (IR120B:IRA68=1:2) を用いる以外は参考例 1 と同様に操作して粗製高分子デキストリン粉末 33.0kgを得た。この粉末には 75% の高分子デキストリンと 20.2% のマルトースが含有されており、高分子デキストリンの平均分子量は 4.3×10^4 であり、分枝含有率は 48% であつた。尚、α-アミラーゼによる加水分解反応終了時の粘度は 80 cps で、β-アミラーゼによる加水分解反応終了時の粘度は 40 cps であつた。

参考例 3

た。このものの平均分子量は 3.2×10^4 であり、分枝含有率は 40%、また 20% 溶液の粘度は 41 cps であつた。

実施例 1

乳糖、合成ケイ酸アルミニウム、ヒドロキシプロピルスターチ、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウムを (23:30:36:30:1) の割合で含有してなる直径 7mm、重量 120mg の模範にヒドロキシプロピルメチルセルロースを 1錠当たり 4mg コーティングする。次いで、この錠剤に下記の組成よりなるシロップを用いて錠剤重量が 230mg になるまで自動糖衣装置を使用して常法により糖衣操作 (下がり) をくり返す。その後、単シロップを用いて錠剤重量が 260mg になるまで糖衣 (上がり) する。最後に粉末カルナウバロウを施して艶出しを行いきれいな糖衣錠を得る。

シロップの組成 (重量部)

シロップ	4.8
沈降炭酸カルシウム	2.0
タルク	7.5

ワキシコーンスターチ 4kg、α-アミラーゼ (ネオスピターゼ PK) 3.6g を水 6.0ℓ に懸濁し pH を 5.5 に調整する。この懸濁液を、あらかじめ 95°C に加熱しておいた熱水 10ℓ 中へ激しく攪拌しながら加え、90~95°C で 60 分間加水分解 (液化) を行つた。得られた液化液の粘度は 45 cps であつた。この液化液を 65°C 迄冷却し、pH を 5.0 に調整する。ついでこの液に β-アミラーゼ 1500 を 1.2g 加え、65~70°C で 180 分間加水分解 (糖化) した。反応終了後、糖化液を 98~100°C に 30 分間加熱して酵素を失活させ、その後水冷する。ついで反応液を 3~5°C に保ちながら、冷メタノールを攪拌下で等容量加え、一夜放置して沈澱を析出させる。上澄液をデカンテーションにより除去し、沈澱を 50% (容量) メタノールで洗浄する。この沈澱を水 15ℓ に溶解し、溶解液に活性炭 20g を加え脱色した後イオン交換樹脂 (IRA410:IR120B=2:1) を用いて脱塩を行い、更に液を濃縮、乾燥して白色の高分子デキストリン粉末 2.5kg を得

酸化チタン	1
参考例 1 で得た粗製高分子デキストリン粉末	1.5
水	2.2

実施例 2

参考例 1 で得た粗製高分子デキストリン粉末の代わりに参考例 2 で得た粗製高分子デキストリン粉末を用いる以外は実施例 1 と同様に操作してきれいな糖衣錠を得る。

実施例 3

塩酸ジフェニドールを 25mg 含有する錠剤 6mm、重量 73mg の模範にヒドロキシプロピルメチルセルロースを 1錠当たり 4mg コーティングする。次いで、この錠剤に下記の組成よりなるシロップを用いて錠剤重量が 162mg になるまで自動糖衣装置を使用して常法により糖衣操作 (下がり) をくり返す。その後、単シロップを用いて錠剤重量が 180mg になるまで糖衣 (上がり) する。最後に粉末カルナウバロウを施して艶出しを行いきれいな糖衣錠を得る。

シロップの組成(重量部)

シロ糖	4.8
沈降炭酸カルシウム	2.0
タルク	7.5
酸化チタン	1
参考例1で得た粗製高分子	
デキストリン粉末	1.5
水	2.2

この糖衣錠につき、外觀と崩壊性を前述の方法により試験したところ、50°Cで30日保存後も着色、崩壊の遅延はほとんど認められなかった。

実施例4

参考例1で得た粗製高分子デキストリン粉末の代わりに参考例3で得た高分子デキストリン粉末を用いる以外は、実施例3と同様にしてきれいな糖衣錠を得る。

この糖衣錠につき、外觀と崩壊性を前述の方法により試験したところ、50°Cで30日保存後も着色、崩壊の遅延はほとんど認められなかった。

特許出願人 日研化学株式会社